



**PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI
PROFILAKSIS *DEEP VEIN THROMBOSIS* TERHADAP KADAR
FIBRINOGEN**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai persyaratan dalam menempuh Program Pendidikan
Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

**ANUGRAH DANANG IFNU RIZAL
G2AO08028**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

Lembar Pengesahan Laporan Hasil KTI

**PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI
PROFILAKSIS *DEEP VEIN TROMBOSIS* TERHADAP KADAR
FIBRINOGEN**

Disusun oleh:

**ANUGRAH DANANG IFNU RIZAL
G2AOO8O28**

Telah disetujui

Semarang, 26 Juli 2012

Pembimbing

DR. dr. Moh Sofyan Harahap SpAnKNA
NIP 196409061995091001

Ketua Penguji

Penguji

Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M(K)
NIP 194906171978021001

dr. Heru Dwi Jatmiko SpAn-KAKV, KAP
NIP 196207181989111002

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Anugrah Danang Ifnu Rizal

NIM : G2A008028

Alamat : Jl. Sumbing No 573c, Semarang

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas kedokteran
UNDIP Semarang.

Dengan ini menyatakan bahwa,

(a) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.

(b) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing

(c) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 22 Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

Anugrah Danang I R

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanallahu Wa Ta'ala karena atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, karya tulis yang berjudul “Pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis *Deep Vein Thrombosis* terhadap kadar fibrinogen” ini dapat terselesaikan. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat strata-1 kedokteran umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan kali ini, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar dan mengasah kemampuan.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada kami sehingga kami dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik.
3. DR. dr. Moh Sofyan Harahap SpAnKNA selaku dosen pembimbing penelitian yang senantiasa bersabar dalam membimbing penulis serta bersedia menyediakan waktu, tenaga, serta pikiran dalam menyelesaikan karya tulis ini.
4. Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M selaku ketua penguji.
5. dr. Heru Dwi Jatmiko SpAn-KAKV, KAP selaku penguji.
6. dr. Sigit Kusdaryono yang telah mengizinkan saya mengikuti penelitian.
7. Orang tua dan keluarga saya yang telah memberikan dukungan moral dan material selama pembuatan karya tulis ini.
8. Para sahabat serta pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Saran serta kritik sangat penulis harapkan karena karya tulis ini sangat jauh dari kata sempurna. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat dan menambah pengetahuan dalam ilmu kedokteran.

Semarang, 22 juli 2012

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK.....	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.5 Orisinalitas penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Deep vein thrombosis</i> (DVT)	5
2.1.1 Definisi <i>Deep vein thrombosis</i> (DVT)	5
2.1.2 Patogenesis <i>Deep vein thrombosis</i> (DVT)	6
2.1.2.1 Koagulasi Darah	6
2.1.2.2 Stagnasi	8
2.1.2.3 Kerusakan Pembuluh Darah	9
2.1.3 Faktor Resiko Trombosis	10
2.2 Heparin	11
2.2.1 Kimia dan Mekanismenya	11

2.2.2 Farmakodinamik	15
2.2.3 Farmakokinetik	15
2.3 Fibrinogen	15
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS	18
3.1 Kerangka Teori	18
3.2 Kerangka Konsep	19
3.3 Hipotesis	19
BAB 4 METODE PENELITIAN	20
4.1 Ruang Lingkup Penelitian	20
4.2 Tempat dan waktu penelitian	20
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	20
4.4 Populasi dan sampel Penelitian	20
4.4.1 Populasi Target	20
4.4.2 Populasi Terjangkau	20
4.4.3 Sampel penelitian	20
4.4.3.1 Kriteria Inklusi	21
4.4.3.2 Kriteria Eksklusi.....	21
4.4.4 Cara Pengambilan Sampel	21
4.4.5 Besar Sampel Penelitian	22
4.5 Variabel Penelitian	22
4.5.1 Variabel Bebas	22
4.5.2 Variabel Tergantung	22
4.6 Definisi operasional	23
4.7 Cara pengumpulan data	23
4.7.1 Bahan	23
4.7.2 Alat	23
4.7.3 Jenis Data	24
4.7.4 Cara Kerja	24
4.8 Alur penelitian	25
4.9 Analisis data	26
4.10 Etika penelitian	26

BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	27
BAB 6 PEMBAHASAN.....	30
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	33
7.1 Simpulan.....	33
7.2 Saran.....	33
DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Orisinalitas.....	4
Tabel 2.1 Tingkat risiko tromboemboli dan tromboprolifaksis yang direkomendasikan	14
Tabel 5.1 Karakteristik usia subyek pada kelompok.....	27
Tabel 5.2 Karakteristik Jenis kelamin subyek pada kelompok.....	27
Tabel 5.3 Tabel hasil uji normalitas data.....	28
Tabel 5.4 Tabel hasil uji t berpasangan.....	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Kerja Heparin.....	12
Gambar 2.2 Alur pembentukan <i>cross-linked</i> fibrin	17

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. *Output SPSS*

Lampiran 2. *Ethical clearance*

Lampiran 3. Permohonan ijin penelitian

DAFTAR SINGKATAN

DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
FDP	: <i>Fibrin Degradation Product</i>
HMWH	: <i>High Molecular Weight Heparin</i>
LMWH	: <i>Low Molecular Weight Heparin</i>
UFH	: <i>Unfractionated Heparin</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: *Deep vein thrombosis (DVT)* merupakan kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah kembali ke jantung. Trombosis di Amerika Serikat merupakan penyebab kematian terbanyak. *Deep vein thrombosis (DVT)* merupakan keadaan darurat yang harus secepat mungkin didiagnosis dan terapi. Pencegahan *deep vein thrombosis (DVT)* dapat dilakukan dengan cara pemberian antikoagulan, salah satunya dengan menggunakan heparin yang diberikan melalui jalur intravena.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian heparin secara intravena sebagai profilaksis *deep vein thrombosis (DVT)* dinilai dari kadar fibrinogen.

Metode: Penelitian ini dilakukan pada 10 penderita yang dirawat di ICU. Pengambilan sampel darah diambil sebelum dan sesudah obat heparin di masukan yaitu 1 jam setelah obat di berikan, disimpan dalam botol EDTA. Sampel segera di kirim ke laboratorium untuk dilakukan pemeriksaan. Sampel dilakukan uji normalitas distribusi kadar fibrinogen darah dengan menggunakan Shapiro-Wilk test. Apabila $p > 0,05$ maka distribusinya disebut normal. Analisis analitik akan dilakukan untuk menguji perbedaan kelompok dengan *pre and post test one group design* . Signifikan bila $p < 0,05$.

Hasil: Analisis dengan *paired t test* antara kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena menunjukkan adanya perbedaan yang tidak bermakna dengan nilai $p=0,237$.

Kesimpulan: terjadi penurunan kadar fibrinogen tidak bermakna setelah pemberian heparin intravena.

Kata kunci: Heparin intravena, *deep vein thrombosis*, kadar fibrinogen

ABSTRACT

Background: Deep vein thrombosis (DVT) is a condition when thrombus formed on deep venous mainly in the lower leg and inguinal. Blood clots can block blood from the lower limb to back to the heart. Thrombosis in the United States is the leading cause of death. Deep vein thrombosis (DVT) is an emergency state that must be quickly diagnosed and therapy. Prevention of deep vein thrombosis (DVT) can be done by giving anticoagulant; one of them by using heparin which is given through an intravenous line.

Purpose: Knowing the effect of giving heparin intravenously as a prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) which is assessed by the levels of fibrinogen.

Methods: This study was performed on 10 patients who were treated in the ICU. Blood samples taken before and after heparin administration, namely 1 hour after medication is given, and then stored in EDTA bottle. Samples were sent immediately to the laboratory for examination. Samples tested for distribution normality of blood fibrinogen levels by using the Shapiro-Wilk test, if $p > 0.05$ then the distribution is called normal. The analytical analysis will be conducted to examine group differences by using pre and posttest one group design, significant when $p < 0.05$.

Results: Analysis by paired t test between fibrinogen levels before and after administration of intravenous heparin showed no significant difference with p value = 0.237.

Conclusion: there is no significant decrease in fibrinogen levels after administration of intravenous heparin.

Key words: Intravenous heparin, deep vein thrombosis, fibrinogen levels

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Deep vein thrombosis (DVT) merupakan kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah kembali ke jantung.¹ Salah satu faktor resiko dari trombosis adalah karena imobilisasi yang lama.²

Trombosis di Amerika Serikat merupakan penyebab kematian terbanyak. Sekitar 80-90% trombosis dapat diketahui penyebabnya.^{3,4} Angka kejadian *deep vein thrombosis (DVT)* di Amerika Serikat lebih dari 1 per 1000 dan terdapat 200.000 kasus baru tiap tahun. Dari total angka kejadian trombosis vena dalam, sekitar 60% didapat emboli paru dengan resiko kematian sekitar 30% dalam 30 hari.^{5,6}

Deep vein thrombosis (DVT) merupakan keadaan darurat yang harus secepat mungkin didiagnosis dan terapi. Hal ini karena sering menyebabkan terlepasnya trombus ke paru dan jantung yang berujung kematian.^{5,6}

Pencegahan *deep vein thrombosis (DVT)* dapat dilakukan dengan cara pemberian antikoagulan, salah satunya dengan menggunakan heparin yang diberikan melalui jalur intravena. Heparin bekerja secara tidak langsung pada berbagai bagian sistem pembekuan darah intrinsik dan ekstrinsik dengan mempotensiasi aktivitas antithrombin III dan menghambat faktor IX, X, XI, XII.⁷

Heparin juga dapat memacu pembentukan kompleks antitrombin III-trombin yang dapat mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin. Sehingga

mempengaruhi kadar fibrinogen dalam darah.⁷ Untuk mengetahui efek profilaksis heparin dalam mencegah *deep vein thrombosis (DVT)* salah satunya dapat dilakukan dengan menilai kadar fibrinogen plasma.⁸

Goldhaber SZ, 2008. Sebuah percobaan acak yang besar pada pasien dengan DVT akut menunjukkan bahwa pengelolaan subkutan *Low molecular weight heparin* (LMWH) setidaknya sama efektif dan aman sebagaimana infus *unfractionated heparin* (UFH) intravena kontinu. Sebuah meta analisis dari uji acak membandingkan 3.674 pasien dengan DVT akut menerima LMWH dibanding UFH menunjukkan bahwa LMWH mengurangi tingkat kematian lebih dari 3 sampai 6 bulan masa tindak lanjut sebesar 29%. Komplikasi perdarahan berkurang 43%. Biaya LMWH sangat efektif dibandingkan dengan UFH untuk manajemen DVT.

Kadar fibrinogen erat kaitannya dengan viskositas dan kecepatan aliran darah. Bila kadar fibrinogen meningkat maka akan meningkatkan kekentalan darah dan kecepatan alirannya akan menurun. Peningkatan kadar fibrinogen 1 g/L dapat meningkatkan resiko infark sebanyak 45%.⁹

Berdasarkan uraian diatas, dijelaskan bahwa ada pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT dan kadar fibrinogen. Peneliti tertarik dengan penelitian ini karena angka kejadian DVT sendiri masih cukup tinggi. Dan ingin mengetahui efektifitas penggunaan heparin intravena yang digunakan sebagai profilaksis DVT dinilai dari kadar fibrinogen.

1.2 Rumusan masalah

Apakah pemberian heparin secara intravena memiliki pengaruh sebagai profilaksis *deep vein thrombosis (DVT)* dinilai dari kadar fibrinogen?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian heparin secara intravena sebagai profilaksis *deep vein thrombosis (DVT)* dinilai dari kadar fibrinogen.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menghitung kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin intravena.
2. Menghitung kadar fibrinogen setelah pemberian heparin intravena.
3. Membandingkan kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena.

1.4 Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat berguna untuk :

1. Memberikan tambahan landasan teori dalam pemberian heparin intravena.
2. Memberikan pengetahuan efektifitas pada penggunaan heparin melalui jalur intravena. Jika heparin efektif maka dapat digunakan sebagai alternatif pencegahan DVT.
3. Sebagai acuan penelitian lain dalam mengkaji heparin sebagai profilaksis DVT.

1.5 Orisinalitas penelitian

Tabel 1.1 Keaslian penelitian

<i>Fareed et al, 2011</i>	<i>Differentiation of parenteral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism</i>	<i>Parenteral anticoagulants should be prescribed in accordance with recommended dose regimens for each clinical indication, based on the available clinical evidence for each agent to assure optimal safety and efficacy.</i>
<i>Gibbs et al, 2011</i>	<i>Venous thromboembolism prophylaxis guideline implementation is improved by nurse directed feedback and audit</i>	<i>Utilization of VTE prophylaxis amongst hospitalized medical patients can be significantly improved by implementation of a multifaceted educational program coordinated by a dedicated nurse practitioner</i>

Penelitian ini sudah banyak dilakukan sebelumnya. Perbedaan dengan penelitian sebelumnya adalah penggunaan fibrinogen sebagai parameter dan dilakukan pada pasien yang memiliki resiko DVT di ICU/HCU RSUP Dr Karyadi Semarang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Deep vein thrombosis (DVT)*

2.1.1. Definisi

Trombosis adalah suatu pembentukan bekuan darah (trombus) didalam pembuluh darah. Bekuan darah pada keadaan normal terbentuk untuk mencegah perdarahan. Trombus adalah bekuan abnormal dalam pembuluh darah yang terbentuk walaupun tidak ada kebocoran. Trombus merupakan massa seluler yang menjadi satu oleh jaringan fibrin. Trombus terbagi 3 macam yaitu; merah (trombus koagulasi), putih (trombus aglutinasi) dan trombus campuran. Trombus merah dimana sel trombosit dan leukosit tersebar rata dalam suatu massa yang terdiri dari eritrosit dan fibrin, biasanya terdapat dalam vena. Trombus putih terdiri atas fibrin dan lapisan trombosit, leukosit dengan sedikit eritrosit, biasanya terdapat dalam arteri. Bentuk yang paling banyak adalah bentuk campuran. Trombus vena adalah deposit intravaskuler yang tersusun atas fibrin dan sel darah merah disertai berbagai komponen trombosit dan leukosit.^{10,11}

DVT adalah suatu kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah ke jantung, yang fatal jika sumbatan di pembuluh darah paru atau jantung.¹⁰

2.1.2. Patogenesis

Trombosis vena biasanya dimulai di vena betis yang kemudian meluas sampai vena proksimal. Trombus biasanya dibentuk pada daerah aliran darah yang lambat atau yang terganggu. Sering dimulai sebagai deposit kecil pada sinus vena besar di betis pada puncak kantong vena baik di vena dalam betis maupun di paha atau pada vena yang langsung trauma. Pembentukan, perluasan dan pelarutan trombus vena dan emboli mencerminkan suatu keseimbangan antara yang menstimulasi trombosis dan yang mencegah trombosis. *Virchow* lebih dari satu abad yang lalu telah mengemukakan faktor yang berperan pada trombosis vena yang terkenal dengan *Triad Virchow* yaitu, koagulasi darah, stagnasi dan kerusakan pembuluh darah.²

2.1.2.1. Koagulasi darah

Aktivitas koagulasi melalui jalur intrinsik dapat terjadi karena kontak F.XII dengan kolagen pada subendotelium pembuluh darah yang rusak. Aktivitas melalui jalur intrinsik jaringan yang rusak masuk aliran darah mengaktifkan F.VII. Baik jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik akhirnya akan membentuk fibrin. Pada penyakit kanker F.X dapat langsung diaktifkan oleh sistein yang dikeluarkan sel kanker. Beberapa kelainan herediter dan kondisi tertentu disertai dengan meningkatnya faktor koagulasi dan menjadi predisposisi trombosis. Kehamilan disertai dengan meningkatnya F.II, F.VII dan F.X. Golongan darah O pada sebagian populasi disertai dengan meningkatnya F.VIII. Mutasi gen protrombin menyebabkan meningkatnya kadar protrombin.²

Pada polisitemia vera didapatkan viskositas darah meningkat akibat kadar hematokrit yang tinggi. Di samping itu juga terjadi trombositosis, serta kelainan fungsi trombosit sehingga memudahkan terjadinya trombosis. Pada penderita kanker payudara, prostat, paru dan usus mempunyai resiko tinggi terjadi trombosis. Musin yang dihasilkan adenokarsinoma dan protease dari kanker usus dan payudara mamu mengaktifkan faktor X.¹²

Penggunaan esterogen dapat mengakibatkan peningkatan kadar faktor II, VII, VIII, IX dan X dalam plasma, serta penurunan kadar AT III dan aktifitas plasminogen jaringan.^{12,13}

Anti Trombin III berfungsi untuk menetralkan trombin (faktor IIa), F.Xa, F.IXa dan F.XIa. Defisiensi Anti Trombin III bisa terjadi pada sirosis hati, sindroma nefrotik dan terapi esterogen. Protein C merupakan suatu inhibitor koagulasi, sedangkan protein S merupakan kofaktor protein C, sehingga adanya defisiensi dari kedua protein ini akan mengakibatkan trombosis vena yang berulang.¹²

Pada trauma atau operasi akan diikuti dengan "*acut fase reaction*", dimana akan diikuti dengan kenaikan faktor pembekuan pada plasma dimana hal tersebut tidak terjadi pada keadaan normal. Pada keadaan sesudah trauma maka akan terjadi kenaikan faktor VIII dan fibrinogen, terjadi aktifitas faktor X akibat pelepasan tromboplastin dan terjadi penurunan dari antitrombin III. Pelepasan tromboplastin adalah akibat dari kerusakan jaringan otot dan jaringan lunak lain. Faktor X adalah faktor yang berperan baik pada "*intrinsic pathway*" maupun

“extrinsic pathway” pada mekanisme pembekuan darah. Dengan adanya faktor X yang teraktifasi bersama-sama dengan faktor V dan calcium, protrombin menjadi trombin, yang kemudian bereaksi dengan fibrinogen menjadi fibrin. Keadaan-keadaan inilah yang menyebabkan keadaan status ‘hipercoagulability’.^{13,14} Antitrombin III merupakan anti koagulan ‘plasma inhibitor’ dalam darah yang mencegah aktivasi faktor X. Terdapat 3 sifat penting antitrombin III , yaitu :

- a. Menurunkan dengan lambat fase reaksi akut post operatif.
- b. Antitrombin ini menurun pada pemakaian kontrasepsi oral, umur tua dan pada kelainan kongental tertentu.
- c. Efeknya menurun pada keadaan dimana konsentrasi heparin yang sangat rendah.¹⁴

2.1.2.2. Stagnasi

Daya hemodinamik sendiri dapat menyebabkan kerusakan endotel , selain itu perubahan aliran darah akan menimbulkan akumulasi zat-zat yang dapat merusak dinding pembuluh darah. Pada vena, aliran pembuluh darah cenderung lambat , bahkan dapat terjadi stasis terutama pada penderita-penderita yang mengalami imobilisasi, kelainan jantung kongestif dan penekanan vena oleh tumor.¹⁵

Kecepatan aliran darah dipengaruhi oleh viskositas darah. Faktor yang menentukan viskositas darah adalah nilai hematokrit, kemampuan eritrosit merubah bentuk, kadar fibrinogen dan protein lain yang molekul besar. Bila

viskositas meningkat maka kecepatan aliran akan melambat yang dapat mengakibatkan stasis.^{16,17}

Stasis ini mengakibatkan gangguan mekanisme pembersihan sehingga menimbulkan akumulasi faktor-faktor pembekuan yang aktif. Trombosis vena biasanya dimulai dari tempat yang mengalami stasis, misalnya pada darah antara dinding vena katup yang disebut “*valve pocket*” trombin.¹⁸⁻²¹

Pada pasien bedah, stasis merupakan faktor yang penting untuk terjadinya DVT, terutama pada penderita yang berada di tempat tidur lama. Proses trombogenesis ini dapat terjadi mulai dari saat penderita dalam general anestesi di kamar operasi, disebabkan system pompa tidak bekerja sehingga terjadi ‘*pooling*’ darah pada ekstremitas bawah.²²

Pada keadaan stasis, substansi-substansi yang mempercepat agregasi trombosit termasuk faktor X dalam keadaan teraktifasi, sedangkan fibrin, thrombin dan katekolamin kadarnya meninggi yang menyebabkan agregasi trombosit, sedangkan proses fibrinolisis menjadi kurang aktif setelah pembedahan.¹³

2.1.2.3. Kerusakan pembuluh darah

Trauma pada pasien merupakan faktor resiko tromboemboli vena. Trauma pada pembuluh darah menyebabkan kerusakan endotel sebagai respon terhadap trauma dan inflamasi akan diproduksi sitokin. Sitolin akan menstimulasi sintesis PAI-I dan menyebabkan sistem fibrinolisis berkurang. Aktivitas koagulasi dapat

terjadi melalui jalur intrinsik yaitu terjadi kontak F.XII dengan kolagen pada subendotelium, atau melalui jalur ekstrinsik keduanya akan mengaktifkan F.X menjadi F.X aktif dan selanjutnya akan menyebabkan terbentuknya fibrin. Kerusakan endotel vena juga menyebabkan trombosit menempel pada subendotelial dan trombosit beragregasi pada lokasi akumulasi leukosit. Kolagen akan mengaktifkan F.XII, sedangkan trombosit mengaktifkan F.XII dan F.XI.²

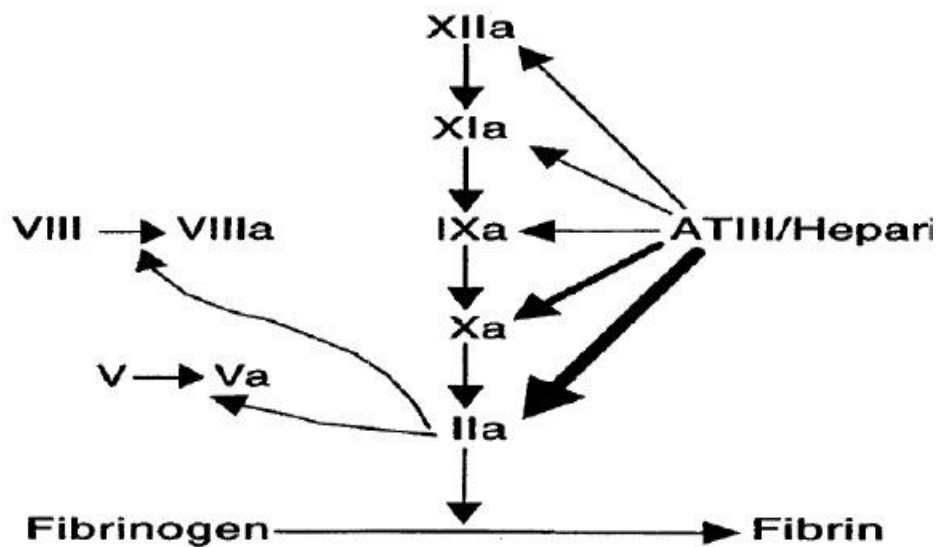
2.1.3. Faktor resiko trombosis²

- ❖ Operasi
- ❖ Kehamilan
- ❖ Penyakit jantung
- ❖ Penyakit neurologi
- ❖ Keganasan/kanker
- ❖ Umur
- ❖ Obesitas
- ❖ Jenis kelamin
- ❖ Riwayat VTE
- ❖ Imobilisasi
- ❖ Golongan darah
- ❖ Hormon/kontrasepsi oral
- ❖ Trauma
- ❖ Varicose vena

2.2. Heparin

2.2.1. Kimia dan mekanismenya

Pencegahan DVT secara farmakologis salah satunya dengan memberikan antikoagulan *unfractionated heparin* (UFH) dan *Low molecular weight heparin* (LMWH).²³ Heparin merupakan campuran heterogen dari *sulfated mucopolysaccharide*. Obat ini mengikat permukaan sel endotel. Aktivitas biologis obat ini tergantung pada penghambat protease plasma antitrombin III (AT III). Antitrombin menghambat protease-protease faktor pembekuan darah (clotting faktor) dengan pembentukan kompleks-kompleks stabil *equimolar* dengan mereka. Tanpa adanya heparin reaksi ini lambat; dengan adanya heparin, reaksi ini dipercepat menjadi 1000 kali. Hanya kira-kira 1/3 dari molekul-molekul dalam preparat heparin komersial mempunyai efek percepatan pembekuan karena sebagian sisanya kekurangan polisakarida khusus yang dibutuhkan untuk peningkatan afinitas tinggi dengan antitrombin III. Molekul-molekul heparin aktif mengikat secara kuat pada antitrombin dan menyebabkan perubahan konformasi (penyesuaian) dalam penghambat ini. Perubahan konformasi dari antitrombin membuka situs aktifnya untuk berinteraksi lebih cepat dengan protease-protease faktor-faktor pembekuan yang telah diaktifkan. Heparin mengkatalisis reaksi antitrombin-protease tanpa dihabiskan.²⁴



Gambar 2.1 Mekanisme Kerja Heparin (Hirsh J,2001;Sonia S,2001)

Fraksi-fraksi berat molekul tinggi *High molecular weight* (HMW) heparin dengan afinitas tinggi pada antitrombin secara nyata menghambat pembekuan (koagulasi) darah. Fraksi-fraksi heparin ini mempunyai MW (berat molekul) berkisar 5.000- 30.000. Fraksi-fraksi berat molekul rendah *low molecular weight* (LMW) heparin menghambat faktor X yang telah diaktifkan tetapi mempunyai sedikit efek pada antitrombin dan pada koagulasi, dibandingkan dengan jenis HMW. Penelitian telah menunjukkan bahwa heparin-heparin LMW, seperti enoxaparin dan delteparin efektif dalam mencegah terjadinya trombosis vena dalam pada periode pasca operatif. Obat-obat ini juga telah terbukti efektif dalam pengobatan penyakit tromboembolik vena akut dan sindroma-sindroma koroner akut.²⁴

LMWH terdiri dari fragmen UFH yang mempunyai respon antikoagulan yang dapat diprediksi dan aktifitas yang lebih terhadap faktor

Xa. Pada meta analisis pasien yang mengalami operasi urologi, ortopedi dan bedah umum, disimpulkan bahwa UFH subkutan efektif mencegah DVT pada pasien risiko menengah sampai risiko tinggi, dengan sedikit peningkatan komplikasi perdarahan. Pada pasien ginekologi penggunaan heparin telah dibandingkan dengan kontrol, dimana dijumpai penurunan deteksi DVT pada kelompok yang menggunakan heparin dibandingkan dengan kontrol (3% vs 29%), dengan pemberian 5000 U UFH subkutan 2 jam sebelum operasi dan paska operasi dua kali sehari selama 7 hari. LMWH diperkenalkan sebagai profilaksis dengan beberapa kelebihan seperti pemberian hanya 1 kali sehari dan keuntungan teoretis berkurangnya risiko perdarahan. Beberapa penelitian telah membandingkan penggunaan LMWH dalteparin 2500 U satu kali sehari dengan UFH 5000 U dua kali sehari untuk perioperatif operasi abdominal, dan tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam hal kejadian DVT ataupun episode perdarahan. Terapi antikoagulan dengan UFH dan LMWH mempunyai risiko. Risiko utama adalah perdarahan, osteoporosis (terapi UFH berkepanjangan) dan *heparin induced trombocytopenia*. Risiko perdarahan dengan UFH tampaknya lebih tinggi dan respon individu yang bervariasi. Terapi inisial menunjukkan bahwa 50% kasus DVT mulai terbentuk pada saat operasi dan 25% terjadi dalam kurun waktu 72 jam setelah operasi. Oleh karena itu, penting untuk memulai profilaksis sebelum dilakukan induksi anestesi pada pasien risiko menengah sampai risiko tinggi. Pemberian LMWH atau UFH juga dapat diberikan sebelum operasi pada pasien risiko tinggi. Adanya

peningkatan risiko perdarahan selama operasi tidak banyak dibuktikan pada beberapa penelitian yang telah dilakukan.²³

Pemilihan metode profilaksis bergantung pada penilaian risiko tromboemboli, apakah risiko ringan, sedang ataupun risiko tinggi. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines membagi beberapa tingkatan risiko menderita tromboemboli yang dapat dilihat pada table 1.²⁵

Tabel 2.1 Tingkat risiko tromboemboli dan tromboprolaksis yang direkomendasikan²⁵

Levels of Risk	Approximate DVT Risk Without Thromboprophylaxis, %†	Suggested Thromboprophylaxis Options‡
Low risk		
Minor surgery in mobile patients	< 10	No specific thromboprophylaxis
Medical patients who are fully mobile		Early and "aggressive" ambulation
Moderate risk		
Most general, open gynecologic or urologic surgery patients	10–40	LMWH (at recommended doses), LDUH bid or tid, fondaparinux
Medical patients, bed rest or sick		
Moderate VTE risk plus high bleeding risk		Mechanical thromboprophylaxis§
High risk		
Hip or knee arthroplasty, HFS	40–80	LMWH (at recommended doses), fondaparinux, oral vitamin K antagonist (INR 2–3)
Major trauma, SCI		
High VTE risk plus high bleeding risk		Mechanical thromboprophylaxis§

*The descriptive terms are purposely left undefined to allow individual clinician interpretation.

†Rates based on objective diagnostic screening for asymptomatic DVT in patients not receiving thromboprophylaxis.

‡See relevant section in this chapter for specific recommendations.

§Mechanical thromboprophylaxis includes IPC or VFP and/or GCS; consider switch to anticoagulant thromboprophylaxis when high bleeding risk decreases.

2.2.2. Farmakodinamik

Heparin diberikan untuk gangguan tromboembolik akut, mencegah pembentukan trombus dan embolisme. Obat ini dipakai dengan efektif pada DIC, yang menyebabkan trombus multipil pada pembuluh darah kecil. Heparin tidak melewati sawar plasenta, tidak seperti warfarin, karena itu pemakaian warfarin tidak dianjurkan pada kehamilan.²⁶

Heparin intravena memiliki awitan kerja yang cepat, puncaknya tercapai dalam beberapa menit, dan lama kerjanya singkat. Setelah suatu dosis heparin IV, waktu pembekuan klien akan kembali ke normal dalam 2-6 jam. Heparin subkutan diabsorpsi lebih lambat melalui pembuluh darah kedalam jaringan lemak.²⁷

2.2.3. Farmakokinetik

Heparin tidak diabsorpsi dengan baik oleh mukosa gastrointestinal, dan banyak yang dihancurkan oleh heparinase, suatu enzim hepar. Heparin diberikan secara parenteral, baik subkutan untuk mencegah antikoagulan atau secara intravena (bolus atau infus) untuk mendapatkan respon yang cepat.¹⁶ Waktu paruh heparin tergantung pada dosis, dosis tinggi memperpanjang waktu paruhnya. Penyakit ginjal dan hepar memperpanjang waktu paruh heparin.²⁸⁻³⁰

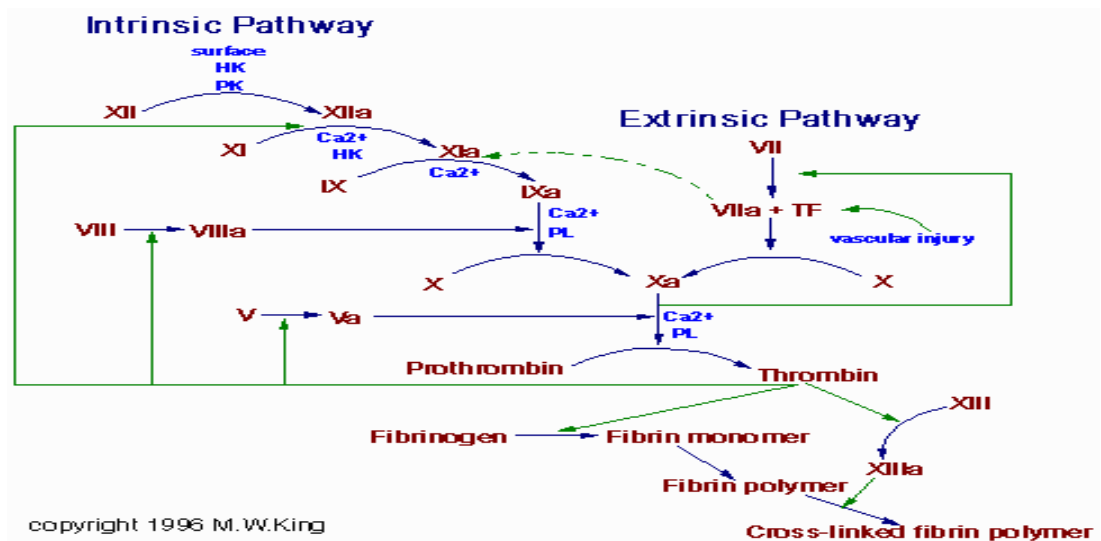
2.3. Fibrinogen

Dalam proses pembentukan bekuan normal, bekuan fibrin terbentuk pada tahap terakhir proses koagulasi. Fibrin dihasilkan oleh aktivitas trombin yang memecah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Fibrinogen adalah glikoprotein

dengan formula $A\alpha$, $B\beta$, γ . Terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yang tidak identik dan saling beranyaman yaitu 2 rantai $A\alpha$, 2 $B\beta$, dan 2γ . Molekul fibrinogen adalah dimer yang diikat oleh ikatan disulfida pada bagian *terminal end*. Pasangan rantai $A\alpha$ dan $B\beta$ memiliki fibinopolipeptida berukuran kecil pada bagian terminal yang disebut sebagai fibrinopolipeptida A dan B.¹⁹⁻²¹ Harga normal fibrinogen dalam darah antara 200-400 mg/dl.³¹

Proses perubahan fibrinogen menjadi fibrin terdiri dari 3 tahap yaitu tahap enzimatik, Polimerisasi dan stabilisasi. Pada tahap enzimatik, 2 molekul fibrinopeptida A dan 2 molekul fibrinopeptida B dipecah dan fibrinogen diubah oleh trombin menjadi monomer fibrin yang larut. Tahap polimerisasi, fibrinopolipeptida A dilepas yang akan menimbulkan agregasi *side to side* disusul dengan pelepasan fibrinopeptida B yang mengadakan kontak dengan unit-unit monomer dengan lebih kuat dan membentuk bekuan yang tidak stabil. Tahap selanjutnya adalah stabilisasi dimana ada penambahan trombin, faktor XIIIa dan ion kalsium (Ca^{2+}) sehingga terbentuk *unsoluble fibrin* yang stabil.³²⁻³⁶

Trombin menyebabkan aktivasi faktor XIII menjadi XIIIa yang berperan sebagai transamidinase. Faktor XIIIa menyebabkan ikatan silang (cross-linked) fibrin monomer yang saling berdekatan dengan membentuk ikatan kovalen yang stabil (fibrin Mesh). Rantai α dan γ berperan dalam pembentukan *unsoluble fibrin* yang stabil.^{33,35-37} Plasminogen yang secara normal terdapat dalam plasma akan diserap oleh fibrin. Saat di dalam fibrin, plasminogen diubah oleh tissue-plasminogen activator (tPA) menjadi plasmin.^{33,37}



Gambar 2.2 Alur pembentukan *cross-linked* fibrin

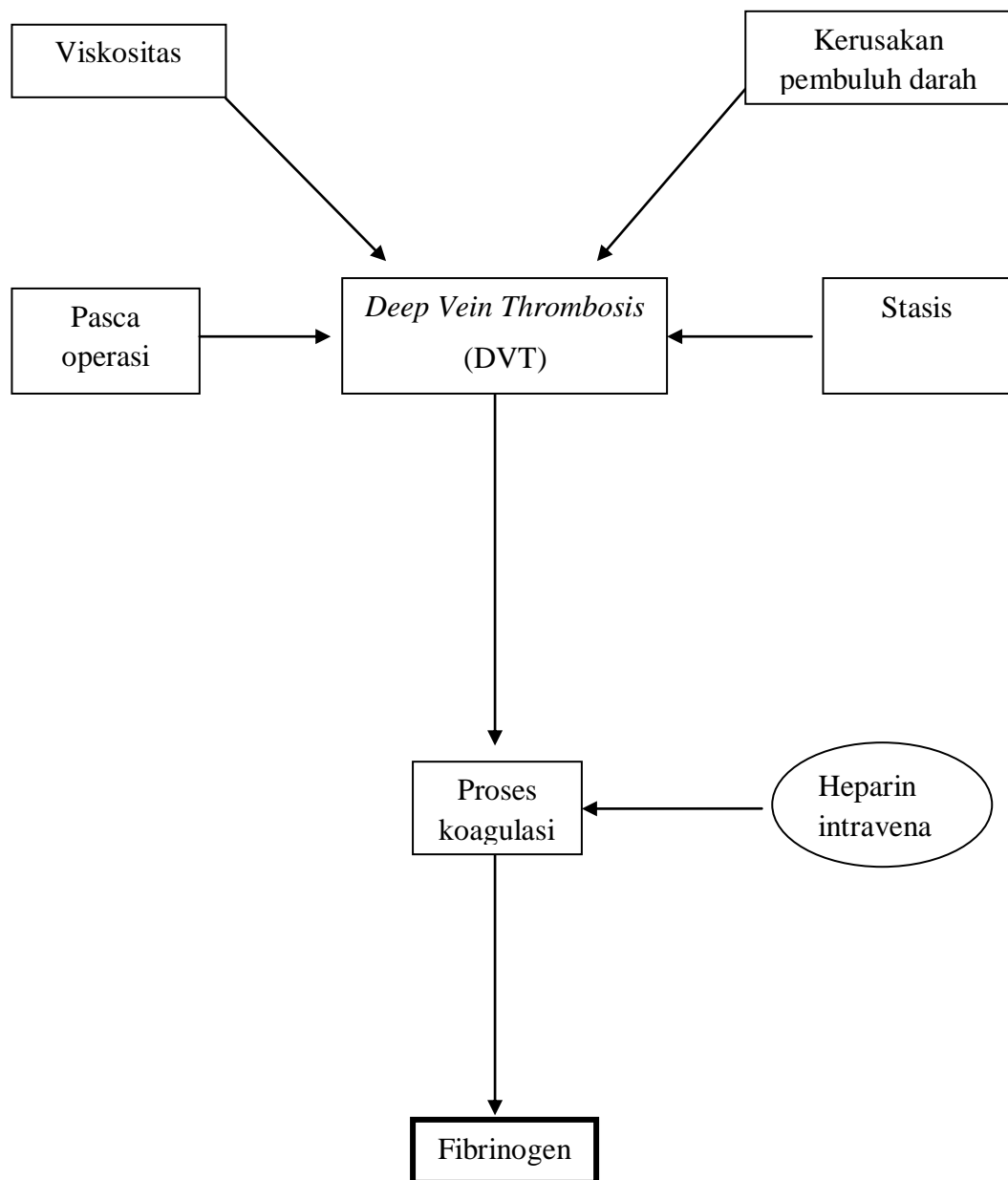
(Dikutip dari : King)

Plasmin merupakan enzim fibrinolitik utama yang berfungsi memecah fibrinogen dan fibrin yang menghasilkan bermacam-macam produk degenerasi fibrinogen (*Fibrin Degradation Product* / FDP). Jika plasmin melisiskan *unsoluble fibrin*, maka akan meningkatkan jumlah produk degradasi fibrin yang terlarut.^{35,38,39}

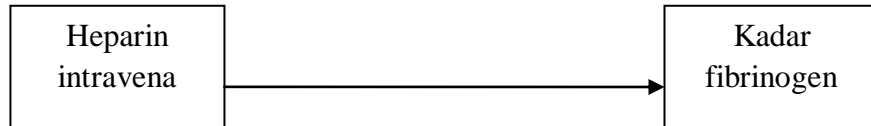
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

1. Kerangka teori



2. Kerangka konsep



3. Hipotesis

Pemberian heparin intravena sebagai profilaksis *deep vein thrombosis* (DVT) akan menurunkan kadar fibrinogen darah.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang lingkup penelitian

Anesthesiologi, Farmakologi dan Patologi

4.2 Tempat dan waktu penelitian

- Tempat penelitian : ICU/HCU dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Kariadi Semarang.
- Waktu penelitian : Penelitian telah berlangsung dalam waktu 4-8 minggu.

4.3 Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain experimental. Bentuk rancangan penelitian yang digunakan adalah *pre test dan post test one group design*. Dalam penelitian ini, pengukuran atau observasi dilakukan di awal dan setelah perlakuan.

4.4 Populasi dan sampel penelitian

4.4.1 Populasi target : Semua pasien/penderita yang dirawat di ICU/HCU RSUP dr. Kariadi Semarang

4.4.2 Populasi terjangkau : Semua pasien/penderita memiliki resiko DVT yang dirawat di ICU/HCU di RSUP dr. Kariadi Semarang

4.4.3 Sampel penelitian : Semua pasien/penderita di ICU/HCU di RSUP dr. Kariadi Semarang yang mendapat pemberian heparin oleh dokter.

Kriteria penelitian :

4.4.3.1 Kriteria inklusi

- Usia >14 tahun
- Mempunyai risiko DVT
- Bersedia ikut dalam penelitian

4.4.3.2 Kriteria eksklusi

- Minum obat antikoagulan/KB
- Umur lebih dari 70 tahun
- Riwayat DVT/PE
- Keganasan
- Riwayat Stroke
- Hamil/menyusui
- Kegemukan
- Penyakit jantung
- Trombositopeni

4.4.4 Cara pengambilan sampel

Pemilihan sampel dilakukan dengan *Consecutive sampling*, dimana setiap pasien masuk ICU/HCU yang memenuhi kriteria seperti tersebut diatas di masukan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan.

4.4.5 Besar sampel penelitian

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus:

$$N_1 = N_2 = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

N = jumlah sampel

S = perkiraan simpang baku = 0,18 (penelitian sebelumnya)

α = tingkat kemaknaan (tingkat kesalahan tipe I) = 5%, maka $Z\alpha = 1,64$

β = tingkat kesalahan β (tingkat kesalahan II) = 10%, maka $Z\beta = 1,44$
(power 90-95%)

$X_1 - X_2$ = perbedaan klinis yang diinginkan = 0,17 (*clinical judgment*)

Hasil perhitungan di atas didapatkan jumlah sampel sebanyak 10 orang.

Mengingat keterbatasan waktu dan jumlah populasi, maka pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, dimana setiap penderita memenuhi kriteria di masukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah penelitian terpenuhi.

4.5 Variabel penelitian

4.5.1 Variabel bebas

Heparin intravena

4.5.2 Variabel tergantung

Kadar fibrinogen darah

4.6 Definisi operasional

1. Heparin intravena.

1cc heparin sebagai obat antikoagulan intravena dilakukan pengenceran dengan NaCl 0,9% dalam spuit 20cc, selanjutnya diberikan pada sampel 500IU/jam dengan menggunakan mesin *syringe pump*.

Skala : Nominal

2. Fibrinogen

Berupa variabel terikat dengan skala numerik yang menunjukkan kadar fibrinogen darah pada spesimen darah diperiksa sebelum dan 1 jam sesudah diberikan heparin intravena. Pengukuran dilakukan pada laboratorium Patologi klinik RSUP Dr Kariadi Semarang.

Skala : Numerik

4.7 Cara pengumpulan data

4.7.1 Bahan

- Heparin 500IU
- NaCl 0,9%

4.7.2 Alat

- Spuit 1cc, 3cc, 10cc
- *Extention infus*
- *Syringe Pump*
- Botol sample darah

- kapas dan alkohol
- *three way infuse*

4.7.3 Jenis data

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini diambil bersama residen anesthesi dr. Sigit Kusdaryono yang melakukan penelitian di RSUP Dr Kariadi Semarang karena peneliti belum diperbolehkan melakukan aktifitas klinik secara mandiri.

4.7.4 Cara kerja

Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan di ICU/HCU di RSUP Dr Kariadi Semarang berdasarkan kriteria yang telah ditentukan sebelumnya. Penderita diberikan penjelasan tentang hal-hal yang telah dilakukan, serta bersedia untuk mengikuti penelitian.

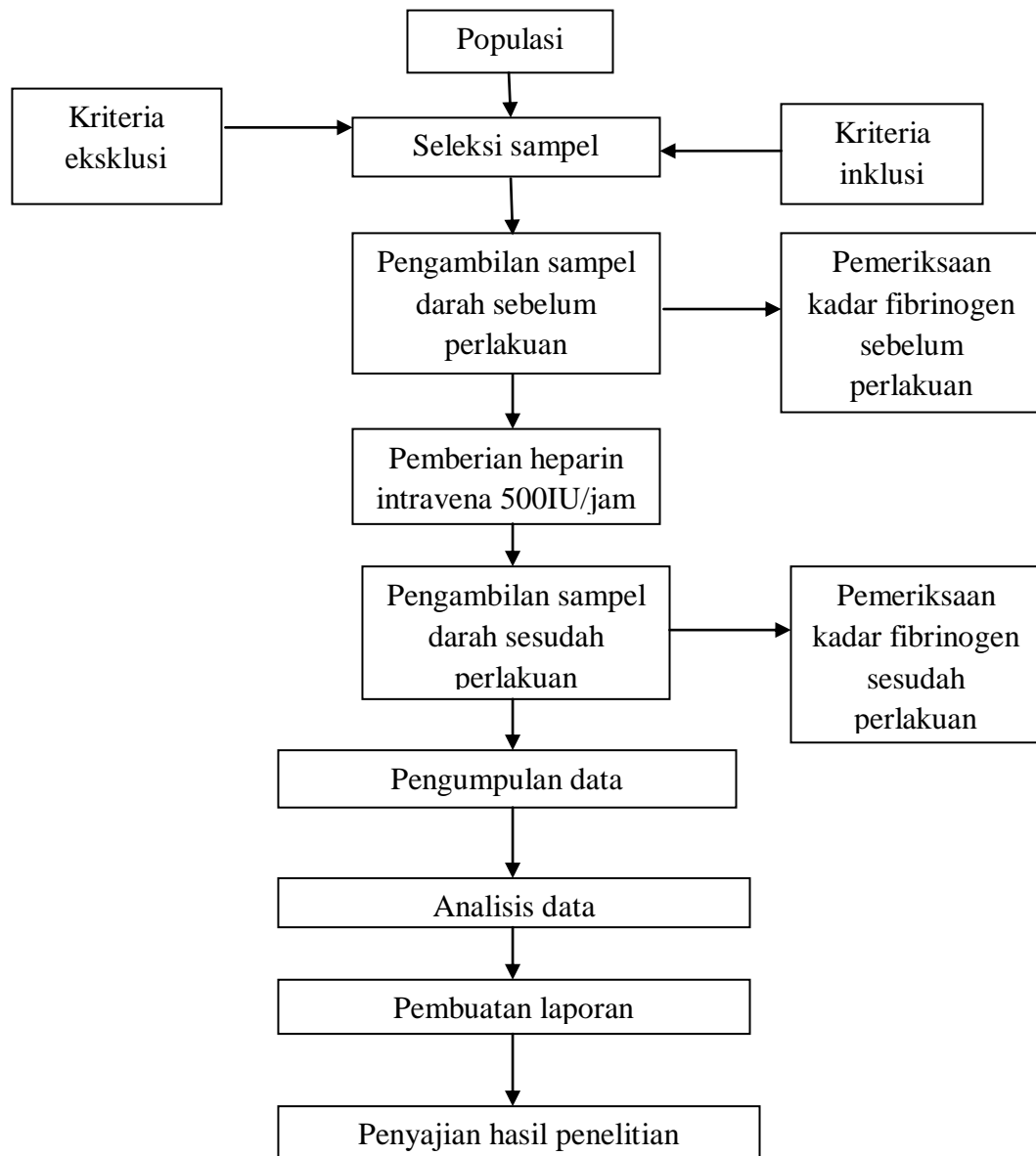
Pengambilan dilakukan melalui jalur pembuluh darah perifer. Sampel dimasukkan ke dalam botol sampel darah yang sudah berisi EDTA. Selanjutnya dikirim ke laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr Kariadi Semarang sebagai sampel sebelum pemberian heparin untuk dilakukan pemeriksaan kadar fibrinogen.

Setelah itu, pasien diberi tahu akan dilakukan pemasangan infus tambahan untuk pemberian obat heparin 500IU/jam menggunakan mesin *syringe pump*. Sebelumnya dilakukan pengenceran 1cc heparin menggunakan NaCl 0,9% dalam spuit 20cc. Selanjutnya Memasang *extension tube* pada spuit 20cc berisi heparin yang telah diencerkan NaCl 0,9%. Selanjutnya memasang spuit pada mesin

Syringe pump. Menghubungkan *extention tube* dengan *three way tube* dan di hubungkan dengan jalur infus.

Sampel darah diambil 1 jam setelah obat heparin diberikan, disimpan dalam botol EDTA. Sampel segera di kirim ke laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr Kariadi Semarang untuk dilakukan pemeriksaan kadar fibrinogen.

4.8 Alur penelitian



4.9 Analisis data

Data yang terkumpul selanjutnya diedit, dikoding dan di entry kedalam file computer, kemudian dilakukan cleaning data. Analisis data telah dilakukan untuk menguji perbandingan sebelum dan sesudah perlakuan dengan uji Wilcoxon, apabila data distribusi tidak normal ($p < 0,05$) atau dengan uji pair t-test berpasangan jika distribusi normal ($p > 0,05$). Semua perhitungan menggunakan *software SPSS (Statistical Package for Social Science)*.

4.10 Etika penelitian

Sebelumnya penderita atau keluarga mendapatkan penjelasan tentang prosedur yang akan di jalani serta menyatakan secara tertulis kesediaanya dalam lembar *informed consent*. Pemantauan dilakukan secara ketat untuk mencegah terjadinya komplikasi yang membahayakan pasien.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis *Deep Vein Thrombosis* terhadap kadar fibrinogen pada 10 sampel pasien yang dirawat di ICU setelah memenuhi kriteria penelitian tertentu. Uji statistik disini untuk membandingkan kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena.

Tabel 5.1 Karakteristik usia subyek pada kelompok

Umur (Tahun)	Frekuensi	%
20-29	3	30%
30-39	0	0%
40-49	2	20%
50-59	3	30%
60-69	1	10%
≥70	1	10%
Total	10	100%

Tabel 5.2 Karakteristik Jenis kelamin subyek pada kelompok

Jenis Kelamin	Frekuensi	%
Laki-laki	3	30%
Perempuan	7	70%
Total	10	100%

Dari penelitian ini didapatkan karakteristik umum subyek penelitian berupa karakteristik usia dan jenis kelamin. Untuk karakteristik usia dari 10 sampel didapatkan data usia 20-29 tahun sebanyak 3 orang atau sekitar 30%, usia 40-49 tahun sebanyak 2 orang atau sekitar 20%, usia 50-59 tahun sebanyak 3 orang atau sekitar 30%, usia 60-69 tahun sebanyak 1 orang atau sekitar 10%, dan usia ≥70 tahun sebanyak 1 orang atau sekitar 10%.

Pada karakteristik jenis kelamin dari 10 sampel didapatkan sampel yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 3 orang atau sebanyak 30% dan perempuan didapatkan 7 orang atau sekitar 70%.

5.3 Tabel hasil uji normalitas data

	Uji Shapiro-Wilk	
	p	
	Sebelum	Sesudah
Fibrinogen	0,190	0,155

5.4 Tabel hasil uji t berpasangan

	N	Rerata \pm s.b.	p
Fibrinogen sebelum pemberian heparin intravena	10	462,86 \pm 181,09	0,237
Fibrinogen sesudah pemberian heparin intravena	10	346,84 \pm 211,97	

Paired t Test, signifikan $p < 0,05$

Pada tabel 5.3 penelitian ini, karena jumlah sampel ≤ 50 maka tes normalitas data dianjurkan untuk memakai hasil uji Shapiro-Wilk. Dengan melihat hasil tes normalitas Shapiro-Wilk, diperoleh hasil nilai kemaknaan untuk kedua kelompok data adalah $>0,05$. Dengan demikian, dapat diambil kesimpulan bahwa distribusi kedua kelompok data adalah normal. Karena distribusi data normal maka dilakukan uji statistik dengan menggunakan *paired t test*. Pada tabel 5.4 setelah dilakukan uji statistik *paired t test* pada fibrinogen sebelum dengan

fibrinogen sesudah perlakuan didapatkan hasil yang berbeda tidak bermakna $p=0,237$ ($p>0,05$).

BAB VI

PEMBAHASAN

Trombosis vena biasanya dimulai di vena betis yang kemudian meluas sampai vena proksimal. Trombus biasanya dibentuk pada daerah aliran darah yang lambat atau yang terganggu. Sering dimulai sebagai deposit kecil pada sinus vena besar di betis pada puncak kantong vena baik di vena dalam betis maupun di paha atau pada vena yang langsung trauma. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah ke jantung, yang fatal jika sumbatan terjadi di pembuluh darah paru atau jantung.^{2,10} Thrombosis vena merupakan keadaan darurat yang harus secepat mungkin didiagnosis dan terapi.⁵ Pencegahan thrombosis vena dapat dilakukan dengan cara pemberian antikoagulan, salah satunya dengan menggunakan heparin yang diberikan melalui jalur intravena.⁷

Menurut Morgan MA. Terapi inisial menunjukkan bahwa 50% kasus DVT mulai terbentuk pada saat operasi dan 25% terjadi dalam kurun waktu 72 jam setelah operasi. Oleh karena itu, penting untuk memulai profilaksis sebelum dilakukan induksi anestesi pada pasien risiko menengah sampai risiko tinggi. Pemberian UFH dapat diberikan sebelum operasi pada pasien risiko tinggi. Adanya peningkatan risiko perdarahan selama operasi tidak banyak dibuktikan pada beberapa penelitian yang telah dilakukan. Pada pemberian heparin terhadap pasien dengan risiko terhadap terjadinya trombosis vena dalam, pada pemeriksaan laboratorium akan didapatkan pemanjangan waktu pembekuan darah.⁴⁰

Penelitian ini didapatkan hasil fibrinogen sebelum dan sesudah perlakuan berbeda tidak bermakna $p=0,237$ ($p>0,05$). Heparin dapat meningkatkan efek antitrombin III dan menginaktivasi thrombin dan faktor-faktor IX, X, XI, XII. Kompleks antitrombin III-heparin akan menginaktivasi faktor IXa, Xa, XIa, XIIa, sehingga apabila faktor-faktor pembekuan diatas diinaktivasi akan mencegah aktivasi fibrinogen menjadi fibrin aktif yang berfungsi untuk pembekuan. Karena proses aktivasi fibrinogen menjadi fibrin dihambat maka produksi fibrinogen sendiri akan menurun yang mengakibatkan kadar didalam plasma darah akan berkurang juga.⁴¹ Kadar fibrinogen yang rendah dapat mengakibatkan terjadinya perdarahan, sedangkan bila kadar fibrinogen tinggi akan berpengaruh terhadap fungsi aliran darah. Fibrinogen sebagai salah satu unsur plasma darah sangatlah berpengaruh baik terhadap viskositas darah maupun terhadap pembuluh darah. Peningkatan fibrinogen plasma darah dapat menimbulkan peningkatan viskositas plasma dan kerusakan tunika intima pembuluh darah yang merupakan salah satu faktor terjadinya trombosis.⁴²

Penelitian yang dilakukan oleh Alexander G.G Turpie et al, didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada penelitian sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena $p=0,09$ hal ini sesuai dengan penelitian ini.

Menurut penelitian Fareed et al, terdapat penurunan kadar fibrinogen bermakna sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena $p=0,049$ dengan komplikasi resiko perdarahan tidak bermakna $p=0,16$. Hasil ini sesuai dengan dengan penelitian ini dimana didapatkan terjadi penurunan kadar fibrinogen sebelum dan sesudah perlakuan tetapi secara uji statistik diperoleh hasil yang

berbeda, pada penelitian Fareed et al diperoleh terdapat perbedaan bermakna $p=0,049$ sedangkan pada penelitian ini terdapat berbeda tidak bermakna $p=0,237$. Hal ini disebabkan perbedaan sampel yang digunakan dimana pada penelitian fareed et al digunakan sampel pasien yang dirawat di rumah sakit sedangkan pada penelitian ini digunakan sampel pada pasien yang dirawat di ICU.

Pada penelitian ini masih ada kekurangannya yaitu belum dilakukan pengukuran kadar fibrinogen secara berulang sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengukur kadar fibrinogen secara berulang.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pemberian heparin intravena mengakibatkan penurunan kadar fibrinogen secara tidak bermakna.

7.2. Saran

Penggunaan heparin intravena pada pasien-pasien sakit kritis dapat sebagai alternative terapi untuk menurunkan angka kejadian risiko *deep vein thrombosis*. Namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian heparin intravena dengan pengukuran fibrinogen berulang karena heparin memiliki efek kerja sampai $\pm 2-3$ jam.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ismail . Trombosis Vena Dalam. Journal of the Indonesian Orthopaedic Ass. June 2000; 26 (I) : 23-38.
2. Karmel TL. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Edisi IV. Jakarta : Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2006: 767-768
3. Brick RL, Kaplan H. Syndrome of thrombosis and hypercoagulability. Medical clinics of North America 1998 May; 3: 408-447
4. Hirsch J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism circulation. 1996; 93: 2212-45
5. Andrews KL, Gamble GL, et al. Vascular Diseases. In: Delisa JA, editor. PhysicalMedicine & Rehabilitation Pr inciples and Practice, 4th Edition. Phyladelphia: LippincottWilliams & Wilkins; 2005. p. 787-806.
6. Kesteven P. Epidemiology of Venous Tr ombosis. In: Labropoulos N, Stansby G, editors.Venous and Lymphatic Diseases. New York, NY 1001: Taylor & Francis Group; 2006. p. 143-51.
7. Kamil H, Ihsan, dkk. Data Obat di Indonesia. Edisi 10. Jakarta: Grafidian Medipress; 2002: 959-960
8. Sacher A. Ronald, McPherson A. Richard. Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Edisi 11. Jakarta: EGC; 2002
9. Japardi I. Panduan praktis pencegahan dan pengobatan stroke. Jakarta: Buana ilmu populer; 2000

10. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999 (Sep);78(5):285–91.
11. Silverstein, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 158:585-593, 1998
12. Suharti P. Patofisiologi Trombosis vena disampaikan siang klinik deep vein thrombosis, Gedung Serba Guna FK Undip Semarang, 9 Januari 1997
13. Greenfield L.J. Complications of venous thrombosis and pulmonary embolism, in complication in surgery and trauma, JB Lippincott Co. Philadelphia, 1994
14. Lowe LW. Venous Thrombosis and Embolism, *The journal of bone and joint surgery*, Vol 63-B, No. 2, 1981.
15. Golstone J : Vein and Lymphatics in Current Surgical Diagnosis and Treatment, Lawrence W. Way MD, 9th ed, Printice-Hall International Inc. 1991.
16. Ludbook J : Disorder of System Veins, *Texbook of Surgery the biological basis of modern surgical practice*, WB Saunders Co, Toronto, 1977
17. Ockelford :Venous Thromboembolism Changing approach to prevention and treatment, *Medical Progress*, Vol. 20, No 9, September, 1993.
18. Harker LA. Pathogenesis of Thrombosis, in : Disorder of hemostasis. *Hematology*. 4th ed. MC Graw-Hill publishing Co. 1991.

19. Setiabudy R : Ptofisiologi Trombosis, dalam : Hemostasis dan Trombosis, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1992.
20. Suparddiman I. Trombosis, dalam : Ilmu penyakit dalam, jilid 2. Balai penerbit FKUI, Jakarta. 1990.
21. Santoso B. Hemostasis normal, dalam : Ilmu penyakit dalam, jillid 2. Balai penerbit FKUI. Jakarta. 1990
22. Lord RSA : Vascular Surgery in Clinical science for Surgeon 2nd ed, Butterwoths, 1998.
23. Krivak TC, Zorn KK. Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol 2007;109:761-77.
24. Bertram KD. Farmakologi dasar dan klinik jilid II. Edisi : 8. Editor :bagian farmakologi fakultas kedokteran universitas airlangga. Surabaya: Salemba medika. 2002: 393-397
25. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2008;133;381S-453S.
26. Peterson D, Harward S, Lawson J.H. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 2009; 21;125.
27. Agnelli G, Caprini J.A. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. J Surg Oncol 2007;96:265-272.
28. Martino MA, Borges E, Williamson E, Siegfried S, Cantor AB, Lancaster J, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. Obstet Gynecol 2006 (Mar);107(3):666–71.

29. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz AJ. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. *Evid Rep/Technol Assess* 2001;43(43:i-x):1–668.
30. Krivak TC, Zorn KK. Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 2007;109:761-77.
31. Charles S, Greenberg L, Carolyn L. Blood coagulation and fibrinolysis. In: Richard G, Foerster J, Lukens J, et al. Editor. *Wintrob's clinical hematology*, 10th ed, vol 1. Baltimore: Williams and Wilkins; 2002: 684-764
32. Lisyani BS. D-Dimer sebagai parameter tambahan untuk trombosis, fibrinolisis dan penyakit jantung. Dalam : Seminar Petanda Penyakit Kardiovaskular sebagai Point of Care Test di Semarang 25-27 Agustus 2006. Semarang; Bagian Patologi Klinik Universitas Diponegoro. 2006; p.31-41.
33. Rahajuningsih DS. Patofisiologi trombosis. Dalam: *Hemostasis dan trombosis*. Ed.3. Jakarta. 2007; p.39-40, 76-82.
34. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin polymerization: the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997;8:257–67.
35. Brummel Ziedins K, Orfeo T, Jenny NS, Everse SJ, Mann KG. Blood coagulation and fibrinolysis. In : Greer JP, Foerster J, Lubens JN, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p.724-8

36. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke: confirmation using routine clinical assays. 2006 April [cited 2008 Jun 18]. Available from: <http://www.strokeaha.org>
37. Bachmann F. Plasminogen-plasmin enzyme system. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p.275–320.
38. Hoffman. Hematology : Basic principles and practice. 3rd ed. Philadelphia : Churcill Livingstone Inc, 2000; p.1000-33
39. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. Fibrinolysis and thrombolysis. In: Williams hematology. 7ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2007.
40. Morgan MA, Iyengar TD, Napiorkowski BE, Rubin SC, Mikuta JJ. The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer. Gynecol Oncol 2002 (Jan);84(1):67–71.
41. Hoffbrand AV, Petit JE. Trombosit, pembekuan darah dan hemostasis. Dalam : Hoffbrand AV, Petit JF eds. Essential Haematology. Terjemahan : Darmawan I. Ed 2. Jakarta. Penerbit buku kedokteran EGC, 2005 :221-224.
42. Fareed J, Adiguzel C, Thethi I. Differentiation of parenteral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism. Thrombosis journal. 2011 [cited 2011 Nov 28]. Available from: <http://www.thrombosisjournal.com>

43. Mark N. Levine, Jack Hirsh, Jeffrey S. Ginsberg, Moira Cruickshank, Richard Jay Michael Gent, et al. Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) vs Heparin in Deep Vein Thrombosis. 2011 [cited 2012 july 15]. Available from: <http://chestjournal.chestpubs.org>